

## **Hipovitaminose D e a Carcinogênese mamária**

**Nome completo do aluno: Felipe de Oliveira Costa**  
**Orientadora: Profª Msc Karina Aragão Nobre Mendonça**

Brasília

2015

## RESUMO

Esse trabalho de revisão bibliográfica foi direcionado por pesquisas em bancos de dados considerados confiáveis abrangendo estudos sobre a relação da vitamina D com o metabolismo carcinogênico mamário, analisando dados relatados sobre níveis séricos de vitamina D na população mundial, estudos sobre hipovitaminose D e sua importância na carcinogênese mamária. Diversos mecanismos moleculares têm sido propostos para os efeitos protetores da Vitamina D no câncer. Muitos desses mecanismos estão relacionados com a produção de 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, a forma mais ativa da vitamina D. Tecidos os quais possuem produção da forma mais ativa da vitamina possuem também a enzima CYP27B1 e em suas células liga-se ao receptor de vitamina D (VDR) em que, no núcleo celular formam um complexo para influenciar a expressão de genes envolvidos na regulação da inflamação, apoptose de células tumorais e diferenciação celular.

**PALAVRAS-CHAVE:** Câncer. Vitamina D. Colecalciferol. Calcidiol. Prevenção. Carcinogênese.

## ABSTRACT

This literature review was directed by research into databases with studies on the action of vitamin D and breast carcinogen, analyzing data reported on serum levels of vitamin D in women, studies of hypovitaminosis D and Vitamin D in breast cancer. Several molecular mechanisms have been proposed the protective effects of vitamin D in cancer, many of these mechanisms are related to the production of 1-25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, the most active form of vitamin D. Tissues with have production of active form of the vitamin also have the enzyme CYP27B1 and its cells connects with the vitamin D receptor (VDR) and in the nucleus form a complex to influence the expression of genes involved in the regulation of inflammation, apoptosis of tumor cells and cellular differentiation.

**Keywords:** Cancer. Vitamin D. Cholecalciferol. Calcidiol. Prevention. Carcinogenesis.

## 1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

A vitamina D é chamada de vitamina do sol. Tomando sol suficiente o corpo produzirá seu próprio suprimento de vitamina D, proporcionando uma série de benefícios à saúde.

Com a revolução industrial na Inglaterra, várias famílias migraram da vida rural para o trabalho nas fábricas das cidades, e o raquitismo converteu-se em uma epidemia por toda a Europa. Durante o século XIX, casos esporádicos de tratamentos para o raquitismo foram reportados, mas de pouca eficácia. Em 1882, por exemplo, um médico polonês observou que as crianças em Varsóvia padeciam de raquitismo grave, e que essa doença era praticamente desconhecida nas zonas rurais. Após pesquisar durante algum tempo crianças da cidade e da zona rural, o médico concluiu que os banhos de sol curavam a enfermidade. Cinco anos mais tarde, um pesquisador francês reportou cura entre aqueles a quem foi administrado um remédio caseiro, o óleo de fígado de bacalhau.

Nenhum destes tratamentos foi de grande relevância, em parte porque o conhecimento médico era que os indivíduos necessitavam somente de quantidades suficientes de proteínas, lipídeos e carboidratos para a manutenção da saúde. Em pouco tempo, pesquisadores que estudaram as causas da pelagra e do beribéri começaram a suspeitar que esses macronutrientes pudessem não ser a solução e que havia mais sobre os alimentos comuns do que aparentava existir. No final do século XIX e início do XX, vários estudos se voltaram novamente ao raquitismo, que continuava sendo um grave problema na Escócia e em outras partes do norte da Europa. Alguns pesquisadores voltaram ao tema da duvidosa informação a respeito da luz solar. Em 1913, Steenbock e Hart, da Universidade de Wisconsin, acharam dados consistentes em relação à vitamina D ao mostrarem que cabras produtoras de leite mantidas em ambientes fechados perdiam grande quantidade de cálcio esquelético quando comparadas a cabras mantidas ao ar livre. Já em 1919, o cientista alemão K. Huldsky realizou um experimento inovador e curou o raquitismo de crianças utilizando luz ultravioleta produzida artificialmente (MARTINS E SILVA, 2007).

No campo da nutrição, o médico inglês Edward Mellanby acreditava ainda que o raquitismo ocorresse devido a alguma deficiência dietética. Em 1918, induziu o raquitismo em cães, mantendo-os em espaços fechados e apenas os alimentando de aveia. Quando os animais foram curados recebendo óleo de fígado de bacalhau, Mellanby acreditou que a cura se devia à vitamina A, identificada nos óleos.

Elmer V. McCollum, estudando também a vitamina A observou que, aquecendo e oxigenando o óleo de fígado de bacalhau, este deixava de curar a xeroftalmia, mas, para surpresa de todos, continuou sendo eficaz contra o raquitismo. Aparentemente, o responsável era um nutriente essencial desconhecido. Na publicação de suas pesquisas em 1922, McCollum seguiu o nome das vitaminas em ordem alfabética e, como recentemente haviam sido descobertas e nomeadas as vitaminas A, B e C, ele chamou esse novo milagre de “vitamina D” (MARTINS E SILVA, 2007).

A relação da vitamina D com o câncer ainda é uma novidade, mas chamou bastante atenção quando alguns estudos em que se utilizou vitamina D na prevenção e tratamento de neoplasias mostraram resultados positivos, sugerindo a eficácia do uso da vitamina D.

Diante disso, o presente trabalho realizou uma análise bibliográfica de estudos e comparou resultados em busca de um melhor entendimento sobre a Vitamina D, sua presença nos alimentos, seu metabolismo e a relação entre hipovitaminose D e a carcinogênese mamária.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivos primários**

Realizar uma revisão bibliográfica buscando trabalhos que relacionam níveis de vitamina D séricos, hipovitaminose D e a incidência de câncer de mama na população mundial.

### **2.2 Objetivos secundários**

Avaliar estudos que relatem a quantidade necessária de vitamina D para ingestão diária;

Analisar estudos que mostram a relação entre o desenvolvimento de câncer de mama em mulheres com níveis séricos de vitamina D baixos e altos;

Discutir as consequências da hipovitaminose D e sua provável relação com o câncer de mama.

### 3. METODOLOGIA

A presente revisão bibliográfica foi norteada por pesquisas em banco de dados disponíveis e confiáveis, dentre eles, OMS (Organização Mundial da Saúde), USDA (United States Department of Agriculture), SCIEDIRECT (sciencedirect.com), JAMA (Journal of the American Medical Association), IOM (Institute of Medicine – America), e NIH (National Institutes of Health), utilizando como propósito “Vitamina D, Hipovitaminose D e câncer de mama”, com foco em estudos de artigos os quais trazem e trouxeram informações relevantes e confiáveis sobre análises de níveis séricos de vitamina D e seus riscos e benefícios no aparecimento, desenvolvimento e tratamento do câncer de mama em mulheres.

Foram pesquisados estudos contendo informações desde 1913, explicando a origem da Vitamina D, até publicações do ano de 2015, analisando sua relação com a carcinogênese mamária, excluindo estudos os quais apresentaram dados e/ou resultados insuficientes ou inconsistentes.

## 4. REVISÃO DA LITERATURA

### VITAMINA D

A vitamina D é uma vitamina solúvel em gordura, está naturalmente presente em poucos alimentos, adicionada a outros, e está disponível como suplemento dietético. O organismo humano a produz quando há ação dos raios ultravioletas sobre o 7-deidrocolesterol na pele humana, desencadeando sua síntese (colecalciferol, vitamina D3), (HOLICK, 2003).

A vitamina D obtida é biologicamente inativa para nós e deve sofrer duas hidroxilações para estar biodisponível. A primeira ocorre no fígado, formando a 25-hidroxivitamina D (25-OHD3) ou calcidiol e a segunda nos rins, formando seus dois principais metabólitos, a 1 $\alpha$ ,25- dihidroxivitamina D [1 $\alpha$ ,25-(OH)2D3], ou calcitriol, e o 24R,25-dihidroxivitamina D3 [24R,25(OH)2D3], também conhecido como 24-hidroxicalcidiol (CHIELLINI e DE LUCA, 2011).

O ponto mais importante na regulação do sistema endócrino da vitamina D ocorre no rim, por meio do controle rigoroso da atividade da enzima 1 $\alpha$ -hidroxilase. A produção do calcitriol pode ser modulada de acordo com as concentrações de cálcio e outras necessidades endócrinas do organismo. Os principais fatores que regulam a produção são a própria concentração da 1 $\alpha$ ,25-(OH)2D3, o paratormônio (PTH), e as concentrações séricas do cálcio e fosfato. O calcidiol também pode ser produzido em diversos outros tecidos do organismo. Os efeitos biológicos da 1 $\alpha$ ,25(OH)2D são mediados pelo fator de transcrição nuclear conhecido como receptor de vitamina D (VDR), (CASTRO, 2011).

A 1 $\alpha$ ,25-(OH)2D3, por meio de suas ações no intestino, rim, ossos e glândulas paratireoides, é um hormônio fundamental para a homeostase do cálcio e o desenvolvimento de um esqueleto saudável. Além disso, receptores desse hormônio (VDR) podem ser encontrados em quase todos os tecidos do organismo, e outras ações não relacionadas ao metabolismo mineral têm sido atribuídas a ele (KINYAMU et al. 1998).



As principais fontes de vitamina D biodisponível são de origem animal, como: mariscos, peixes frescos e enlatados, ovo, fígado de galinha, óleo de fígado de bacalhau e alimentos fortificados. A tabela a seguir mostra o conteúdo de vitamina D por porção de cada alimento citado e sua relação calórica (IOM, 2013).

Tabela 1: Valor calórico e quantidade de Vitamina D em microgramas (mcg) por porção de 88,73g para sólidos e porção de 1 copo (240ml) para líquidos .

<b>Alimento</b>	<b>Tamanho padrão da porção</b>	<b>Calorias na porção padrão</b>	<b>Vitamina D na porção padrão</b>
Salmão, Vermelho, Cozido	88,73g	184 Kcal	19,8 mcg / 792 UI
Bebida à base de soja (enriquecida)	1 copo = 240ml	104 Kcal	2,7 mcg / 108 UI
Ovo bem cozido	88,73g	78Kcal	0,7 mcg / 28 UI
Leite integral (não enriquecido)	1 copo = 240ml	149kcal	3,2 mcg / 128 UI

Fonte: Adaptado de U.S Department of Agriculture, 2009. USDA National Nutrient Database for Standard Reference.

A fortificação com vitamina D para diferentes países pode ser obrigatória (alimentos específicos devem conter certo nível de vitamina D) ou voluntária (é permitido adicionar vitaminas a alimentos específicos, mas não é obrigatório). Portanto, regulamentações de alimentos devem impor o nível e o tipo de alimento que pode ser fortificado (IOM, 2013).

Nos Estados Unidos, existe a produção voluntária de um grande número de alimentos com vitamina D, como: Leite, margarina, cereais matinais, pães e massas. Na Europa, a fortificação com vitamina D é diferente em cada país, e o nível de fortificação pode ser muito variado. Na Finlândia e Suécia, somente leite e derivados são fortificados com vitamina D. No Reino Unido, o leite não é fortificado, mas a margarina, sim (IOM, 2013).

Na Austrália, existe a fortificação obrigatória de alimentos do tipo margarinas e a fortificação voluntária de creme de leite, leite em pó, iogurtes e queijos. A Commonwealth Scientific and Industrial Research Organization (CSIRO) estimou que a margarina proporcione mais de 48% do total de ingestão de vitamina D entre os homens e mulheres, seguido de peixe enlatado (16%) e ovos (10%). (IOM, 2013).

No Reino Unido, com o aumento da fortificação de cereais, as principais fontes nutricionais de vitamina D são os produtos de cereais (33%), (IOM, 2013).

No Brasil, não há estudo nacional com amostra representativa avaliando o estado nutricional da vitamina D na população total, portanto a fortificação fica por conta do fabricante e/ou instituição alimentícia (MARTINI et al. 2013).

Em 1997, o Food and Nutrition Board (FNB), do Institute of Medicine (IOM) dos EUA, utilizando a bibliografia disponível naquele momento, estabeleceu valores de referência para  $\mu\text{g}$  de vitamina D que representam a ingestão adequada (AI – adequate intake) suficiente para manter adequados os níveis séricos da 25-OHD3 para indivíduos que apresentam limitada exposição solar. Esses valores foram muito discutidos por cientistas do mundo todo, pois as recomendações de vitamina D para as diversas faixas etárias eram baseadas apenas na manutenção da saúde óssea (IOM, 2013).

Ao longo dos últimos 15 anos, pesquisas científicas mostraram vários dados conflitantes sobre os benefícios não ósseos da vitamina D e sobre o quanto se deveria ingerir desta vitamina para ser saudável. Para ajudar a esclarecer esta questão, o IOM encarregou um comitê de peritos para revisar os dados da literatura científica, bem como atualizar as recomendações nutricionais de cálcio e vitamina D para indivíduos, conhecida como DRIs. O comitê do IOM concluiu que os dados científicos referentes ao papel da vitamina D na saúde óssea eram consistentes e que forneciam base sólida para determinar as necessidades de ingestão alimentar. Entretanto, os dados referentes às ações não ósseas do cálcio e da vitamina D, incluindo câncer, doenças cardiovasculares, hipertensão arterial, diabetes, síndrome metabólica, resposta imune, desempenho físico e dados reprodutivos, foram considerados inconsistentes, inconclusivos e insuficientes a fim de estabelecer recomendações nutricionais fixas.

Na década de 1990, as DRIS substituíram as Ingestões Dietéticas Recomendadas (Recommended Dietary Allowance-RDA) nos Estados Unidos e no

Brasil, e a Ingestão recomendada de nutrientes (Recommended Nutrient Intake-RNI) no Canadá (IOM, 2013).

Hoje seguimos as DRIs, as quais representam diversos valores de referências revisados e comparados para se chegar a um parâmetro que atenda com eficácia a necessidade de indivíduos saudáveis e/ou acometidos de patologia, são eles: Ingestão Dietética Recomendada (RDA), cuja visa atender às necessidades de praticamente todos os indivíduos em um grupo; A Ingestão Adequada (AI), a qual nos bebês saudáveis é a ingestão média, acredita-se que a AI em todos os demais grupos etários e classificados por sexo satisfaz às necessidades de todos os indivíduos do grupo, porém, a falta de dados ou incertezas nesses dados não permite especificar a porcentagem abrangida pela referida ingestão; A Necessidade Média Estimada – (EAR) que indica o nível da ingestão média diária de nutrientes calculada para atender as necessidades da metade dos indivíduos saudáveis em um grupo; E o Nível de Ingestão Máxima Tolerável (UL), marcador que indica o nível máximo de ingestão diária de nutrientes, supostamente, incapaz de apresentar efeitos adversos à saúde em quase todos os indivíduos da população em geral, o UL representa a ingestão total obtida em alimentos, água e suplementos.

Tabela 2: DRIs (Dietary Reference Intakes / Recomendações Diárias), para vitamina D.

GRUPO POR FAIXA ETÁRIA	Necessidade Média Estimada	Ingestão Recomendada	Ingestão Máxima Tolerável
19 a > 70 anos de idade	400 UI / 10 mcg	800 UI / 15mcg	4.000 UI / 100 mcg

Fonte: Adaptado de INSTITUTE OF MEDICINE (IOM). Report Release: Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D, 2010. / INSTITUTE OF MEDICINE, 1997.

É consenso que o nível sérico da 25-OHD3 é o melhor indicador de suficiência de vitamina D, mas os níveis séricos tidos como adequados ou não, ainda são muito discutidos na literatura (HOLICK et al. 2011).

Bischoff-Ferrari et al. (2006), avaliaram a concentração sérica ideal da 25-OHD3 para resultados não esqueléticos de significativa importância para a saúde pública, incluindo função das extremidades baixas, quedas, saúde dental e prevenção de câncer colo-retal durante a vida adulta. Os autores concluíram que a concentração sérica que traria maiores benefícios seria aquela em torno de 75 nmol/l (30ng/ml), mas que melhor ainda seria entre 90 e 100 nmol/l (36-40 ng/ml).

A Sociedade Americana de Endocrinologia, com o objetivo de fazer recomendações para prevenir e tratar a deficiência/insuficiência de vitamina D acredita que, em vez de fixar um valor exato, algo irreal na prática clínica, deve-se recomendar uma faixa de ingestão, algo mais razoável. Desta forma, recomenda para crianças de 0-1 ano a ingestão de 400-1000 UI (10-25 µg) de vitamina D por dia. Para crianças acima de 1 ano de idade, a recomendação é de 600-1000 UI/dia (15-25 µg/ dia), e para adultos e idosos, de 1500-2000 UI/dia (37,5-50 µg/dia), (HOLICK et al. 2011).

Mosekilde (2008), sugeriu que a ingestão de vitamina D, com a finalidade de manter os níveis séricos da 25-OHD3 entre 75 e 100 nmol/L (30 e 40 ng/mL), deveria ser entre 17,5 a 25 µg/dia (700 a 1.000 UI/dia).

Vários elementos podem influenciar a concentração plasmática da 25-OHD3, como fatores que afetam a síntese cutânea da vitamina D sob a influência da radiação UVB (idade, concentração de melanina na pele, estação do ano, latitude, altitude, condições do tempo, hora do dia, vestuário, uso de filtro solar e poluição atmosférica), fatores nutricionais, ingestão de alimentos ricos em vitamina D, alimentos enriquecidos com vitamina D e suplementos, fatores que afetam a absorção intestinal de vitamina D (síndrome de má absorção intestinal, doença inflamatória intestinal), fatores que afetam o metabolismo da vitamina D no fígado (insuficiência hepática, uso de corticosteroides) e adiposidade (TSIARAS et al. 2011).

## **HIPOVITAMINOSE D**

A deficiência/insuficiência de vitamina D pode ser considerada um importante problema de saúde pública devido a suas implicações no desenvolvimento de diversas doenças (KIMBALL et al. 2008).

Uma publicação referente ao 22nd Marabou Symposium: the changing faces of vitamin D, relatou insuficiência de vitamina D em um bilhão de indivíduos ao redor do mundo, principalmente em idosos (JAMES, 2008).

Estima-se que 80% da população mundial sofrem de hipovitaminose D. E 90% da vitamina D corpórea é adquirida pela síntese cutânea, o restante pela ingestão de alimentos que contenham essa vitamina (PALACIOS et al. 2013).

Em uma revisão sistemática realizada por Brito e Mujica (2011), com o objetivo de avaliar a prevalência da deficiência de vitamina D na América Latina, notou-se que existem vários estudos locais mostrando alta prevalência de deficiência de vitamina D em diferentes faixas etárias.

Holick et al. (2011), publicaram uma diretriz para avaliação, tratamento e prevenção da deficiência de vitamina D, revisada e apoiada pela Sociedade de Endocrinologia dos Estados Unidos. A diretriz considera como deficiência de vitamina D, concentrações séricas de 25-OHD3 menores de 50 nmol/L (20 ng/mL), insuficiência de vitamina D concentrações séricas de 25(OH)D entre 50 e 74,9 nmol/L (20-29,9 ng/mL) e suficiência entre 75 e 250 nmol/L (30 e 100 ng/mL).

Em estudo realizado por Schiavo et al. (2010), observou-se que adultos com mais de 45 anos e idosos, de ambos os sexos, de todas as regiões brasileiras, tem ingestão média de vitamina D de 1,86 µg/dia (74,4 UI/dia) independentemente do sexo, faixa etária, região do país e classe socioeconômica.

Martini et al. (2013), avaliando adolescentes, adultos e idosos de uma amostra representativa da cidade de São Paulo, mostraram que nenhum indivíduo ingeria a quantidade recomendada de vitamina D para sua faixa etária, mesmo aqueles com maior renda familiar e nível educacional.

## TOXICIDADE

Em editorial publicado em 2007 no American Journal of Clinical Nutrition, renomados pesquisadores da área da vitamina D evidenciaram que, mesmo ingerindo uma quantidade diária de 10.000 UI (250 µg), não havia efeitos tóxicos para o organismo, não acarretando efeitos adversos à saúde (HATHCOCK et al. 2007).

Casos de intoxicação por vitamina D são muito raros. Podem ocorrer devido a superdosagens em decorrência de erros na formulação de medicamentos, suplementos e alimentos fortificados, quando a vitamina D é adicionada em quantidade excessiva, ou devido ao abuso da ingestão de suplementos (VIETH et al. 2011).

Longa exposição ao sol e excessiva ingestão de alimentos naturalmente ricos em vitamina D não causam intoxicação dessa vitamina. A intoxicação de vitamina D pode levar à hipercalcemia e/ou hipercalcúria e hiperfosfatemia, resultando em perda óssea, litíase renal e calcificação de vasos sanguíneos e rins, se não for tratada por um longo período de tempo. Os sintomas da toxicidade incluem perda de apetite, náuseas, constipação, poliúria, polidipsia, desorientação, perda de peso e, em alguns casos, pode cursar em insuficiência renal. (PLUDOWSKI et al. 2013).

Estudos mostram que alterações bioquímicas clássicas por intoxicação de vitamina D, ou seja, hipercalcemia e hiperfosfatemia, só ocorrem quando níveis séricos de 25-OHD3 são maiores que 200 ng/mL (500 nmol/L), com exceção de pacientes com hiperparatireoidismo primário, sarcoidose, tuberculose e linfoma, que podem desenvolver hipercalcemia em resposta a um pequeno aumento nos níveis séricos de vitamina D (ARAKI 2011).

Tanto o IOM (Institute of Medicine - America), quanto a Sociedade Americana de Endocrinologia concordam que o limite superior dos níveis séricos de 25-OHD3 de até 100ng/mL (250 nmol/L) é seguro e não provoca intoxicação. (HOLICK 2011).

Em relação à toxicidade causada pelo excesso de ingestão de vitamina D, pesquisas sugerem que a UL fixada pelo IOM para adultos e idosos é excessivamente conservadora e que é muito improvável acontecer intoxicação por vitamina D numa população saudável com níveis de ingestão menores que 10.000UI (250 µg) por dia (VIETH et al. 2011).

## **HIPOVITAMINOSE D E CARCINOGENESE MAMÁRIA**

Estudos epidemiológicos mostram associação entre baixos níveis de 25-OHD3 e risco aumentado para o desenvolvimento de alguns tipos de cânceres, sendo os mais estudados, os de mama, colo-retal e de próstata, cujas células expressam a 1 $\alpha$ -hidroxilase (DEEB et al. 2007).

A vitamina D exerce ações diretas e indiretas em genes envolvidos na regulação do ciclo celular, diferenciação e apoptose, promovendo ou inibindo a proliferação de células normais ou neoplásicas. A identificação da expressão do VDR (receptor da vitamina D), na maioria das células e a descoberta que algumas células que também apresentam mecanismos enzimáticos para produzir formas ativas da Vitamina D têm mostrado evidências da influência desta vitamina em algumas neoplasias, a 1,25(OH)<sub>2</sub>D (calcidiol) liga-se ao VDR nuclear para determinar uma resposta através da regulação da transcrição genética. VDR têm sido relatados, na mama, em células ósseas, renais e intestinais, em células do sistema reprodutivo feminino e masculino, nas células do sistema imune, endócrino e células musculares esqueléticas (HOLICK et al. 2004).

Além da presença de VDR em quase todas as células do organismo humano, algumas delas apresentam a enzima 1  $\alpha$  -hidroxilase que produz localmente a forma ativa da vitamina D. O VDR é sintetizado a partir de um gene localizado no cromossomo 12, conhecido como gene VDR, a capacidade de variação de expressão (polimorfismo) desse gene faz com que apresente relação com os níveis de vitamina biodisponível (BOUILLON 2006).

A vitamina D pode ser considerada um imuno-esteróide, na medida em que pode ser produzida por células do sistema imune com o objetivo de o regular. Este fenômeno é possível porque várias células do sistema imunológico têm o receptor da vitamina D, algumas células têm ainda a capacidade de produzirem 1,25(OH)<sub>2</sub>D, devido à presença da enzima 1 $\alpha$ -hidroxilase (WANG 2013).

A proliferação celular é a divisão rápida de células, já a diferenciação celular é o resultado da especialização das células em funções específicas. Em geral, a diferenciação celular leva à diminuição da proliferação. Enquanto a proliferação celular é essencial para o crescimento e a especialização, uma descontrolada proliferação das células associada a mutações específicas pode acarretar doenças



como o câncer. A  $1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$  pode ser considerada um potente hormônio antiproliferativo e pró-diferenciativo. Portanto, a vitamina D inibe a proliferação e estimula a diferenciação celular (HOLICK 2004).

Tecidos que possuem a enzima CYP27B1, como a próstata, cólon, mama e pâncreas, nas células destes tecidos, a  $1,25\text{(OH)}_2\text{D}_3$  (Forma ativa), liga-se ao receptor da vitamina D (VDR) e no núcleo celular formam um complexo para influenciar a expressão de genes envolvidos na regulação da inflamação, apoptose de células tumorais, diminuição da proliferação, diferenciação celular e imunomodulação (VRIELING 2013).

Como a  $1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$  também tem ação inibitória na angiogênese (provavelmente pela inibição do fator de crescimento endotelial vascular), que é um processo fundamental para o crescimento de tumores sólidos, acredita-se que essa atividade anti angiogênica seja um dos mecanismos responsáveis por sua capacidade supressiva na carcinogênese (DEEB et al. 2011).

Um estudo foi feito com intuito de avaliar a associação entre os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D (25 OHD) e o câncer de mama no climatério. Tratou-se de um estudo do tipo caso-controle com mulheres de 45 a 70 anos atendidas nos ambulatórios de Mastologia e Ginecologia geral do Hospital Materno-Infantil Fernandes Figueira, localizado no município do Rio de Janeiro. Foram selecionados 39 casos incidentes de câncer de mama e 60 controles. As participantes foram submetidas à entrevista para o preenchimento de um questionário estruturado e, em seguida, foi realizada a coleta de sangue para a dosagem de 25 OHD. Foi observada uma prevalência de 80,8% de hipovitaminose D ( $<30\text{ ng/ml}$ ), entre as participantes do estudo. Em relação à estimativa de risco para carcinoma mamário, o grupo com níveis suficientes de 25 OHD não apresentou diferença com significância estatística do grupo com hipovitaminose D (SILVA et al. 2012).

Porém, na análise das estimativas de risco conforme o status menopausal, houve menor chance de exposição e desenvolvimento de câncer de mama nas mulheres pós-menopausadas com níveis suficientes de 25 OHD do que nas mulheres na pré-menopausa com níveis normais de vitamina, quando comparadas ao grupo com hipovitaminose D (SILVA et al. 2012).

A relação entre os níveis séricos de vitamina D e o risco de desenvolver alguns tipos de câncer foi revisada em estudos, nos quais os autores sugerem uma



redução de 30 a 50% do risco de desenvolver câncer colo-retal, mama e próstata, caso haja um aumento de vitamina D, através da ingestão diária de 1000 UI ao dia ou da exposição solar, elevando os níveis séricos de 25(OH)D3 para mais de 30 ng/mL, (HOSSEIN-NEZHAD 2013).

Pesquisas sugerem que os níveis séricos de 25(OH)D3 ou 1,25 (OH)2D3 parecem menores em pacientes com câncer de mama avançado ou metastático em relação àquelas pacientes com doenças em estágio inicial. Além disso, existem evidências que baixos níveis séricos de 25(OH)D3 estejam relacionados a um pior prognóstico, isto é, maior chance de recidiva da doença (LAPORTA 2013).

Sugere-se que a vitamina D e seus análogos não só previnam o desenvolvimento de doenças autoimunes e neoplasias como também poderiam ser utilizados no seu tratamento. A suplementação de vitamina D tem-se mostrado terapeuticamente efetiva em vários modelos animais experimentais, como encefalomielite alérgica, artrite induzida por colágeno, câncer, diabetes tipo I, doença inflamatória intestinal e tireoidite autoimune (MARQUES et al. 2010).

Em análise sobre a vitamina D e prevenção do câncer de mama após a comparação de estudos foi encontrada redução de 45% do risco de câncer em mulheres com níveis séricos de 25(OH)D (calcidiol) em torno de 60nmol/L quando comparadas a mulheres com níveis mais baixos. Em mulheres em tratamento de câncer de mama foram descritas células tumorais perdendo ou diminuindo seu poder de replicação e conseqüentemente o de metástase, indicando que a Vitamina “D” apresenta importância na carcinogênese mamária (HOLICK 2004).

Em estudo recente, foram usadas amostras de células humanas da mama de mulheres saudáveis e amostras de células humanas as quais tinham o fator câncer presente. As células retiradas de amostras de tecido carcinogênico foram inibidas com 1,25-diidroxivitamina D, a sua forma mais ativa, obtendo resultados positivos na expressão gênica, controlando a proliferação e diferenciação celular, mostrando um papel fundamental da vitamina D não só na carcinogênese mas sim em todo o metabolismo humano. (LEI SHENG 2015).

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Como visto nos estudos a vitamina D não é somente um fator patogênico para doenças ósseas como raquitismo e osteoporose, mas também pode ter participação no desenvolvimento de doenças malignas, inflamatórias e autoimunes.

Isto porque a vitamina participa de um processo de diferenciação celular, capaz de evitar mutações, deixando que células da mama continuem em seu local de atividade e assim por diante, mostrando um papel importante da nutrição na prevenção de patologias através de melhorias qualitativas e quantitativas na alimentação fornecendo nutrientes suficientes e necessários para uma vida com menos remédios e com mais prevenção.

Como são poucos os alimentos que contém a vitamina D, a principal forma de obtenção desse nutriente pelo ser humano é através da exposição solar. Porém, diversos fatores como estação climática, localização geográfica, neoplasias entre outros acabam influenciando na absorção da vitamina.

Diante disso, torna-se importante, em alguns casos, além de uma dieta balanceada, uma suplementação de vitamina D, com acompanhamento de um nutricionista afim de alcançar os valores mínimos indicados: Para crianças de 0-1 ano a ingestão de 400-1000 UI (10-25 µg) de vitamina D por dia. Para crianças acima de 1 ano de idade, a recomendação é de 600-800 UI/dia (15-20 µg/ dia), e para adultos e idosos, de 800-1000 UI/dia (25 µg/dia), porém valores de até 10.000 UI/dia (250 µg ), foram relatados como não tóxicos para o organismo humano.

## REFERÊNCIAS

ARAKI T.; HOLICK M.; ALFONSO B, et al. Vitamin D intoxication with severe hypercalcemia due to manufacturing and labeling errors of two dietary supplements made in the United States. *Journal of Clinic Endocrinology Metabolism*, v.1, 2011.

BISCHOFF-FERRARI A.; GIOVANUCCI E.; WILLET C, et al. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Annals Journal Clinical Nutrition*, v.1, 2006.

BRITO A.; MUJICA F. Technical Report – Vitamin D deficiency in Latin America and the Caribbean: a systematic review, v.1, 2011.

BOUILLON R, et al. Vitamin D and cancer. *The Journal of steroid Biochemistry and molecular Biology*, ed. 102, n. 1-5, p. 62-156. 2006.

CASTRO G. O sistema endocrinológico da vitamina D. *Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabolismo*, v.8, n. 55 p. 566-575, 2011.

CHEN P, et al. Meta-analysis of vitamin D and the prevention of breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatement*. v.1, 2010.

CHIELLINI G.; DE LUCA F. The importance of stereochemistry on the actions of vitamin D. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 2011.

DEEB K.; TRUMP D.; JOHNSON C. Vitamin D signaling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. *Nature Reviews Cancer*, p. 684-700, 2007.

HATHCOCK J.; SHAO A.; VIETH R, et al. Risk assessment for vitamin D. *The American Journal of Clinical Nutrition*, ed. 85, p. 6-18, 2007.

HOLICK M. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart diseases, and osteoporosis. The American Journal of Clinical Nutrition, ed. 3, P. 71-362, 2004.

HOLICK M, BINKLEY N, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: Annals of Endocrine Society clinical practice guideline. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, ed. 96, p. 30-191, 2011.

HOLICK M, et al. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. The American Journal of Clinical Nutrition, p. 204-210, 2003.

HOSSEIN-NEZHAD A.; HOLICK M. Vitamin D for health: A global perspective. Mayo Clinic Proceedings, ed. 88, p. 55-720. 2013.

JAMES W. 22nd Marabou Symposium: the changing faces of vitamin D. Nutrition Review, ed. 66, n.5, p. 90-286. 2008.

KIMBALL S.; FULEIHAN GEH-H.; VIETH R. Vitamin D: a growing perspective, critic and review of a clinical laboratory science, ed. 45, n.4, p. 339-414. 2008.

KINYAMU H, et al. Dietary calcium and vitamin D intake in elderly women: effect on serum parathyroid hormone and vitamin D metabolites. The American Journal of Clinical Nutrition, ed. 67, p. 8-342. 1998.

LAPORTA E.; WELSH J. Modeling vitamin D actions in triple negative/basal-like breast cancer. Journal of Steroid and Biochemistry Molecular Biology, Nov. 2013.

MARQUES C.; DANTAS A.; FRAGOSO T, et al. A importância dos níveis de vitamina D nas doenças autoimunes. Revista Brasileira de Reumatologia, ed. 50, n. 1, p. 67-80. 2010.

MARTINI L, et al. Prevalence and correlates of calcium and vitamin D status adequacy in adolescents, adults, and elderly from the Health Survey-São Paulo. Department of Nutrition of University of São Paulo, ed. 16, p.1-6. 2013.

MARTINS J. Brief history of rickets and of the discovery of vitamin D. Sociedade Portuguesa de Reumatologia, ed. 32, p. 29-205. 2007.

MOSEKILDE L. Vitamin D requirement and setting recommendation levels: long-term perspectives. The American Journal of Clinical Nutrition, ed. 66, p. 170-177. 2008.

NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES. Unraveling the Enigma of Vitamin D, 2003. Disponível em: <http://www.nationalacademies.org>

PALACIOS C.; GONZALEZ L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? Journal of Steroid and Biochemistry Molecular Biology, Nov. 2013.

PLUDOWSKI P, et al. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular diseases, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality-a review of recent evidence. Autoimmunity Reviews Journal, ed. 12, p. 89-97. 2013.

SILVA M, et al. Níveis séricos de vitamina e câncer de mama no climatério: Um caso controle. Revista Brasileira de Mastologia, ed. 22, p. 22-87, 2012.

SCHIAVO G, et al. Perfil do consume nutricional de pacientes com massa óssea diminuída. Revista Ciência em Extensão. Universidade Estadual Paulista. v.10, n.2, p.7-18, 2014.

STANDING COMMITTEE ON THE SCIENTIFIC EVALUATION OF DIETARY REFERENCE INTAKES. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary reference intakes (DRI) for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D and fluoride. Washington, DC: National Academy, p.87-250. 1997.

LEI SHENG P, et al. Identification of vitamin D3 target genes in human breast cancer tissue. Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology. V.1, Nov. 2015.

TSIARAS W.; WEINSTOCK M. Factors influencing vitamin D status. Acta Dermato Venereológica, ed. 91, p. 24-115. 2011.

VIETH R.; CHAN P.; MACFARLANE G. Efficacy and safety of vitamin D3 intake exceeding the lowest observed adverse effect level. The American Journal of Clinical Nutrition, ed. 73, p. 288-294. 2011.

VRIELING A, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D and postmenopausal breast cancer survival: Influence of tumor characteristics and lifestyle factors International Journal of Cancer. Nov. 2013.

WANG D, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and breast cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. Tumour Biology Journal, ed. 34, p. 17-3509. Dez. 2013.



